

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

„Aus der UAW-Datenbank“

Suizidalität unter SSRIs?

Zu den Aufgaben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gehören die Erfassung, Dokumentation und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Die AkdÄ möchte Sie regelmäßig über aktuelle Themen aus der Arbeit ihres UAW-Ausschusses informieren und hofft, Ihnen damit wertvolle Hinweise für den Praxisalltag geben zu können.

Suizidalität ist sehr häufig, aber nicht immer Begleiterscheinung einer Depression oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung; sie wird jedoch auch als unerwartete Wirkung verschiedener Arzneimittel beobachtet. Die AkdÄ hat an dieser und anderer Stelle hierauf aufmerksam gemacht (1, 2, 3). Die Therapie mit Antidepressiva gilt auch dem Zielsyndrom „Suizidalität“ in der akuten depressiven Phase. Deshalb mag die Beobachtung bzw. der Verdacht zunächst paradox erscheinen, dass Antidepressiva selbst und insbesondere die wegen ihrer geringeren Toxizität bei Patienten mit Suizidrisiko bevorzugt eingesetzten modernen Substanzen vom Typ der SSRI (selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer) selbst Suizidalität, z.B. Suizidgedanken oder Suizidversuche, auslösen können. Auf der Basis kasuistischer Beobachtungen wurde ein diesbezüglicher Verdacht in Bezug auf SSRI erstmals in den frühen neunziger Jahren geäußert (z.B. 4, 5). Andererseits wurde in mehreren Publikationen anhand von statistischen Analysen gepoolter Daten aus kontrollierten SSRI-Studien versucht, diesen Verdacht auszuräumen (z.B. 6, 7, 8). Dies konnte freilich nach Meinung vieler Experten nicht zufriedenstellend gelingen, weil in Depressionsstudien aus verschiedenen Gründen suizidale Patienten gar nicht aufgenommen werden. Zudem konnten weder die letztgenannten noch andere Studien überzeugende Hinweise bringen, dass insbesondere eine längerfristige Medikation mit SSRI oder anderen Antidepressiva (außer Lithiumsalzen) das Risiko suizidaler Handlungen bei Patienten mit Depressionen oder Angststörungen reduziert (9, 17). Auf der anderen Seite ergab sich aus epidemiologischen Studien eine überproportional häufigere Verordnung von SSRI im Vergleich zu NSMRI (nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer; trizyklische Antidepressiva) bei

Patienten mit Suizidversuchen (18). Somit blieb der Sachverhalt weiterhin kontrovers (10, 16) und bekam durch die Diskussion sowie die jüngsten regulatorischen Aktivitäten zu einem vermuteten suizidogenen Risiko von Paroxetin und anderen SSRI bei Kindern und Jugendlichen eine neue Aktualität (11, 12, 13), die auch zu ersten Änderungen von Packungsbeilagen und Fachinformationen, z.B. von Paroxetin (14), in Deutschland geführt hat. Die „Panorama“-Sendung des BBC im Oktober 2002 („Secrets of Seroxat“) hat außerdem eine wissenschaftliche Diskussion induziert, ob möglicherweise durch die Umcodierung originaler Patientenaussagen zu potentiellen UAW in die vorgegebene medizinische UAW-Terminologie wichtige Informationen verlorengehen bzw. das tatsächliche UAW-Profil einer Substanz verzerrt wird (15).

Der Ausschuss „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ der AkdÄ hat sich vor diesem Hintergrund mit den im deutschen Spontanerfassungssystem (gemeinsame Datenbank von BfArM und AkdÄ) vorliegenden Meldungen zu suizidalen Handlungen unter SSRI beschäftigt und ist zu folgenden Erkenntnissen gelangt.

Seit 1990 wurden 111 suizidale Handlungen im Zusammenhang mit NSMRI sowie 337 im Zusammenhang mit SSRI inkl. Venlafaxin berichtet (Datenstand: 23.08.2004).

Unter den SSRI, die im Zusammenhang mit 1.588 insgesamt gemeldeten suizidalen Handlungen ursächlich angeschuldigt wurden, befand sich an erster Stelle Fluoxetin (7,2 Prozent der Meldungen), gefolgt von Paroxetin (2,9 Prozent), Citalopram (2,5 Prozent), Sertralin (2,1 Prozent) und Fluvoxamin (1,1 Prozent). Das den SSRI nahestehende Venlafaxin wurde in 6,1 Prozent der Berichte genannt. Die klassischen NSMRI Doxepin und Amitriptylin wurden mit 1,9 bzw. 1,8 Prozent der Meldungen deutlich seltener mit suizidalen Handlungen in Zusammenhang gebracht. Interessanterweise wurde der MAO-Hemmstoff Moclobemid mit 5,0 Prozent relativ häufig angegeben.

Der Altersgipfel bei den Meldungen zu suizidalen Handlungen unter SSRI inkl. Venlafaxin lag bei 30-49 Jahren; 4 Prozent der Meldungen betrafen die Altersgruppe bis 19 Jahren. Unter allen UAW-Meldungen zu SSRI und Venlafaxin (N=4.168) machten psychiatrische Störungen 56 Prozent aus. Darunter war „Suizid(versuch)“ mit 337 Nennungen der am häufigsten genannte Begriff in der Organklasse „psychiatrische Störungen“ gefolgt von „Nervosität“ (276), „Agitiertheit“ (251),

„Verwirrung“ (140) und „Angst“ (130). In den Fachinformationen zu SSRI wird meist sinngemäß darauf hingewiesen, dass sich in den ersten Tagen bzw. Wochen der Behandlung mit SSRI das eventuell bestehende Suizidrisiko nicht verringert und deshalb eine gute Überwachung der Patienten notwendig ist. Dies ist allgemeines Lehrbuchwissen der Psychiatrie. Die entscheidende Frage ist aber, ob de novo Suizidalität unter dem Einfluss eines SSRI entstehen kann. Einige der im Ausschuss diskutierten Fälle weisen auf diese Möglichkeit hin.

So entwickelte eine 63-jährige Patientin mit einer „rezidivierenden endo-neurotischen Depression“, die bislang mit verschiedensten NSMRI behandelt worden war und immer wieder auch über Suizidgedanken geklagt hatte, drei Wochen nach Umstellung auf Fluoxetin sowohl Suizidgedanken als auch ein Gefühl „nach oben fliegen zu können“. Nach plötzlichem Sprung aus dem Fenster, der glücklicherweise überlebt wurde, verschwanden Depression und Suizidalität. Die antidepressive Therapie wurde anschließend mit Amitriptylin fortgeführt (AkdÄ-Nr. 123.245). Das den Fall begutachtende Kommissionsmitglied berichtete aus eigener Erfahrung über zwei Suizidversuche von Patienten unter ähnlichen Verhaltensweisen nach Gabe von Fluoxetin.

Eine 64-jährige Patientin mit einer Altersdepression, die bislang Suizidgedanken immer verneint hatte, suizidierte sich vier Wochen nach Einleitung einer Fluoxetin-Therapie (AkdÄ-Nr. 116.479). Bei einer 37-jährigen Patientin mit Verdacht auf schizoaffektive Psychose trat unter 100, später 200 mg/Tag Fluvoxamin ausgeprägte Unruhe auf, die nach Meinung der Patientin nur durch einen Suizid zu beheben sei. Die Symptomatik verschwand nach Absetzen des SSRI (AkdÄ-Nr. 118.864). Auch bei einer 40-jährigen Patientin mit depressivem Syndrom bei neurotischer Fehlentwicklung, die während zwei Monaten unter ansteigenden Dosen von Fluoxetin zunehmend Suizidgedanken entwickelte, besserte sich diese Symptomatik nach Dosisreduktion bzw. Absetzen der Medikation (AkdÄ-Nr. 113.038). Eine 49-jährige Ärztin, die wegen einer Angstsymptomatik mit Paroxetin behandelt wurde und bislang niemals Suizidgedanken gehabt hatte, erlebte nach einigen Tagen „angenehmer Wachheit und Angstfreiheit“ einen für sie selbst „absurden“ Zustand: starke innere Unruhe („Gefühl wie nach Überdosierung von Aufputzmitteln bei gleichzeitiger völliger Unfähigkeit, die Zeit totzuschlagen“), schwerste Depression und zwanghafte Suizidgedanken, die schließlich so übermächtig wurden, dass sie

den Notarzt aufsuchte. Nach Absetzen von Paroxetin war die gesamte Symptomatik „wie weggeblasen“ (AkdÄ-Nr. 138.365).

Diese und andere Meldungen deuten in die gleiche Richtung wie andernorts berichtete Fälle und legen die Möglichkeit nahe, dass auch bei Erwachsenen in speziell gelagerten Fällen und insbesondere in Kombination mit den psychomotorisch-exzitatorischen Nebenwirkungen der SSRI (10, 16) bestehende Suizidalität sich verschlimmern oder neu entstehen und damit eine vital bedrohliche Situation herbeigeführt werden kann (9, 17). Freilich kann eine akute Suizidalität auch ohne solche Prodromi, die gelegentlich dem Bild einer Akathisie entsprechen können, auftreten. Eine ähnliche Symptomatik ist prinzipiell auch durch NSMRI induzierbar, aber die SSRI unterscheiden sich von Letzteren durch die vergleichsweise höhere Rate von psychomotorischer Unruhe; auch scheint das de-novo-Entstehen als ich-fremd erlebter dringhafter suizidaler Impulse eine Besonderheit dieser Wirkstoffgruppe zu sein. Über diese Möglichkeit muss insbesondere auch die hausärztlich tätige Ärzteschaft informiert sein.

Eine Präzisierung, Differenzierung und Vereinheitlichung der Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen zu SSRI und ähnlichen Substanzen erscheint angebracht. Eine Einschränkung der zugelassenen Indikationen für SSRI ergibt sich daraus aus Sicht der AkdÄ bislang nicht, wohl aber wird die Notwendigkeit, Patienten während des Beginns einer antidepressiven Therapie und bei Dosissteigerungen sorgfältig zu überwachen, durch die beschriebenen Fälle unterstrichen. Unabhängige Langzeitstudien müssen das reale Nutzen/Risiko-Verhältnis von Antidepressiva und die Sinnhaftigkeit ihrer stetigen Verordnungszunahme in Zukunft klären (9).

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen aus der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1/Wegelystr., 10623 , Tel.: 030-400456-500, Fax: 030-400456-555, e-mail: sekretariat@akdae.de, Internet: www.akdae.de

Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Suizide und Suizidversuche unter Bupropion (Zyban®). Dtsch Ärztebl 2004; 101: C-1719.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Suizidalität im Zusammenhang mit der Anwendung von Gyrasehemmern (Fluorchinolonen). Dtsch Ärztebl 1995; 92: A-1197.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Suizidalität unter der Behandlung mit 5-Fluorchinolon-Antibiotika. Dtsch Ärztebl 2004; 101: A-1618-1619.
4. Teicher MH, Glod CA, Cole JO: Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. Drug Safety 1993; 8: 186-212.
5. King RA, Segman RH, Anderson GM: Serotonin and suicidality: The impact of fluoxetine administration I, serotonin and suicide. J Psychiatry Rel at Sci 1994; 31: 271-279.
6. Beasley CM Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey A Jr, Heiligenstein JH: Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. BMJ 1991; 303: 685-692.
7. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. Am J Psychiatry 2003; 160: 790-792.
8. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP Broekmans AW: Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. Am J Psychiatry 2001; 158: 1271-1275.
9. Gunnell D, Ashby D: Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. BMJ 2004; 329: 34-38.
10. Healy D: Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. Psychother Psychosom 2003; 72: 71-79.
11. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004; 363: 1341-1345.
12. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Shelley J: Paroxetine, *Panorama* and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-

- marketing drug surveillance. *Int J of Risk and Safety in Medicine* 2002; 15: 161-169.
13. Food and Drug Administration (FDA) Public Health Advisory: Worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant medication. March , 2004:
www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/classificationProject.htm.
 14. Anonym: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Antidepressiva. *Arzneimittelbrief* 2004; 38: 39.
 15. Medawar C, Herxheimer A: A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J of Risk and Safety in Medicine* 2003/04; 16: 5-19.
 16. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A: Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl. 2): 94-99.
 17. Wolfersdorf M, Mauerer C, Franke C: Suizidalität und Antriebssteigerung: Provokation und/oder Prävention von Suizidgefahr durch Psychopharmaka. In: Bronisch T, Felber W, Wolfersdorf M (Hrsg.) *Neurobiologie suizidalen Verhaltens*. S. Roderer Verlag Regensburg 2001: 303-323.
 18. Donovan S, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C, Waters K et al.: Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 551-556.